

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

AB JP 08092216 A UPAB: 19960618

N-contg. bicyclic heterocyclic derivs. of formula (I) and their salts are new. A = CH₂CH₂, CH=CH, Ctriple bondC, SCH₂, CH₂S, OCH₂ or CH₂O; X, X', X'' = C or N provided that they are not both C. Y = NHR, OH or COOR; R = H or 1-4C alkyl; n = 1-8.

USE - (I) are useful for treating allergosis and immunological allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, allergic dermatitis and bronchial asthma.

ADVANTAGE - (I) inhibit IgE antibody production.

Dwg.

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 8 - 9 2 2 1 6

(43) 公開日 平成8年(1996)4月9日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 215/12				
A 6 1 K 31/47	A B C			
	A B F			
	A C D			
	A D A			
審査請求	未請求	請求項の数 1 0	O L	(全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-224896
(22) 出願日 平成6年(1994)9月20日

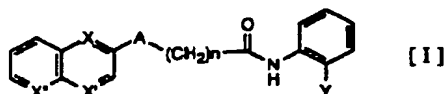
(71) 出願人 000003001
帝人株式会社
大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号
(72) 発明者 長谷川 雅一
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
(72) 発明者 竹之内 一弥
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
(72) 発明者 高橋 克史
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
(74) 代理人 弁理士 前田 純博
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 含窒素二環性複素環誘導体およびこれを含有する医薬製剤

(57) 【要約】

【目的】 新規な I g E 産生抑制作用を特徴とするアレルギーおよび抗体産生抑制作用を特徴とする免疫疾患用剤を提供する。

【構成】

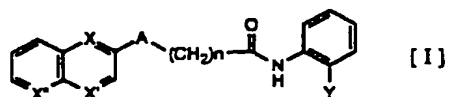


式 [I] (式中、AはCH₂-CH₂, CH=CH, C * C (ただし、*は三重結合を示す。以下同じ。)、S-CH₂, CH₂-S, O-CH₂, またはCH₂-Oを表し; X, X' およびX'' は炭素原子または窒素原子を表し (ただし、これらすべては同時に炭素原子ではない); YはNHR, OH, またはCO₂R (Rは水素原子またはC, -の低級アルキル基を表わす) を表し; nは1-8の整数を表す。) で示される含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 [I]

【化 1】



(式中、Aは $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{C} \equiv \text{C}$ (ただし、 \equiv は三重結合を示す。以下同じ。)、 $\text{S}-\text{CH}_2$ 、 CH_2-S 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、または CH_2-O を表し；X、X' およびX'' は炭素原子または窒素原子を表し (ただし、これらすべては同時に炭素原子ではない)；Yは NHR 、 OH 、または CO_2R (Rは水素原子または $\text{C}_1 - 4$ の低級アルキル基を表す)を表し；nは1-8の整数を表す。)で示される含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】 Aが $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{S}-\text{CH}_2$ 、 CH_2-S 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、または CH_2-O を表す請求項 1 記載の含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3】 X、X' およびX'' のうちいずれか一つが窒素原子を、残りの二つが炭素原子を表す請求項 1 または 2 記載の含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

【請求項 4】 Xが窒素原子、X' とX'' が炭素原子、Aが $\text{S}-\text{CH}_2$ 、 CH_2-S または $\text{CH}=\text{CH}$ を表す；またはX' が窒素原子、XとX'' が炭素原子、Aが $\text{CH}=\text{CH}$ を表す；またはX'' が窒素原子、XとX' が炭素原子、Aが $\text{O}-\text{CH}_2$ を表す請求項 1 記載の含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

【請求項 5】 nが2-6の整数を表し、Yが NH_2 、または CO_2R (Rは水素原子またはメチル基を表す)で表される請求項 1-4 いずれか一項記載の含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩。

【請求項 6】 請求項 1-5 記載の含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分とするアレルギー疾患用剤またはおよび免疫疾患用剤。

【請求項 7】 アレルギー疾患用剤が、IgE抗体産生抑制作用を特徴とするものである請求項 6 又は 7 に記載のアレルギー疾患用剤。

【請求項 8】 アレルギー疾患が気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎である請求項 6 記載のアレルギー疾患用剤。

【請求項 9】 免疫疾患用剤が、過剰な抗体産生抑制作用を特徴とする免疫抑制剤である請求項 6 記載の免疫疾患用剤。

【請求項 10】 請求項 1-5 記載の含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩、およびそれを有効成分とする医薬組成物、アレルギー疾患用剤および免疫疾患用剤に関する。

【0002】

【従来技術および発明が解決しようとする課題】 気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎に代表されるアレルギー疾患ではマスト細胞からの種々のケミカルメディエーターの放出が大きな役割を果たすことが知られている。そしてその反応は免疫グロブリンE (IgE) と呼ばれる分子のFc部分が細胞膜上の受容体に結合することによって引き起こされることが知られている。事実アレルギー疾患の患者の血清中または組織中のIgEの濃度は健康人に比較しても高値を示すことが知られており、さらにアレルギー患者ではIgE産生に重要な役割を果たすことが知られているインターロイキン4の持続的な産生も認められている。したがって、IgE抗体の産生を抑えることができればアレルギー疾患の治療および予防に効果を発揮するものと考えられるが、現在のアレルギーの治療薬ではIgE抗体の産生抑制によりアレルギー疾患の是正を計った薬剤は治療に供されていない。そこで新規なIgE抗体産生抑制剤を得ることができれば、新しい概念のアレルギー疾患治療剤として有用である。

【0003】 また、移植拒絶、移植片対宿主疾患、喘息、腎炎、肝炎、全身性エリテマトーデス (SLE) 等の自己免疫疾患、慢性関節リウマチなどでは抗体やそれを含有する免疫複合体の過剰な産生や細胞性免疫反応の亢進が発症および病態の持続に関与することが知られている。これらの疾患にはステロイド剤や既存の免疫抑制剤が一般的に用いられてきたが、その強力な副作用のため治療に限界があり、新規な作用機作を有する抗体産生抑制剤または免疫抑制剤が望まれていた。

【0004】 一方、従来からIgE抗体産生抑制作用を有する化合物について、例えば特開平 1-106818号および国際特許公開W090/12001号明細書にはIgE抗体産生抑制作用を有するアントラニル酸系化合物が報告されている。しかしこれらの特許に記載されている物質はナフタレン骨格に限定されており、本発明の含窒素複素環とは完全にその母核が異なる。

【0005】 また特開昭 55-079372号公報にはカルボスチリル骨格とアントラニル酸骨格を同時に有する化合物を合成したことが報告されているが、本発明の含窒素芳香環骨格とは異なりカルボスチリル骨格を有しており、抗体産生抑制作用や免疫是正機能に関する記載も示唆もなされていない。

【0006】 このような従来技術に鑑みて、本発明者らは従来のアレルギー疾患用剤とは異なる新しい作用機作に基づくアレルギー疾患用剤及び免疫疾患用剤を提供すべく研究の結果、本発明に到達した。

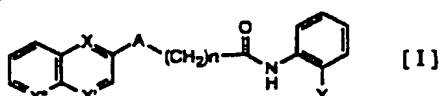
【0007】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明は、式

【I】、

【0008】

【化2】



【0009】（式中、Aは CH_2-CH_2 、 $\text{CH}=\text{C}$ 、 H 、 C^*C （ただし、*は三重結合を示す。以下同じ。）、 $\text{S}-\text{CH}_2$ 、 CH_2-S 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、または CH_2-O を表し；X、X' およびX'' は炭素原子または窒素原子を表し（ただし、これらすべては同時に炭素原子ではない）；Yは NHR 、 OH 、または CO_2R （Rは水素原子または C_1 - 4の低級アルキル基を表す）を表し；nは0-8の整数を表す。）で示される含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩、およびそれらを有効成分とするアレルギー疾患用剤、免疫疾患用剤、及びそれらと製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物である。

【0010】上記式【I】においてAは CH_2-CH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 C^*C （ただし、*は三重結合を示す。以下同じ。）、 $\text{S}-\text{CH}_2$ 、 CH_2-S 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、または $\text{O}-\text{CH}_2$ を表わすが、これらの中でもAが $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{S}-\text{CH}_2$ 、 CH_2-S 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、または $\text{O}-\text{CH}_2$ を表すものが好ましい。

【0011】式【I】においてX、X' およびX'' は炭素原子または窒素原子を表わす（ただし、これらすべては同時に炭素原子ではない）が、特にX、X' およびX'' のうちいずれかが窒素原子を、残りの二つが炭素原子を表す、すなわちキノリン骨格が望ましい。

【0012】式【I】においてXが窒素原子を表しX' およびX'' が炭素原子を表す時、特にAとしては $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{S}-\text{CH}_2$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ 、 CH_2-O 、 CH_2-S が望ましい。中でも $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{S}-\text{CH}_2$ 、 CH_2-S が望ましい。

【0013】式【I】においてX' が窒素原子を表しX、X'' が炭素原子を表すとき、特にAとしては CH_2-CH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ が望ましい。中でも $\text{CH}=\text{CH}$ が望ましい。

【0014】式【I】においてX'' が窒素原子を表しX、X' が炭素原子を表すとき、特にAとしては $\text{O}-\text{CH}_2$ 、 $\text{S}-\text{CH}_2$ が望ましい。中でも $\text{O}-\text{CH}_2$ が望ましい。

【0015】式【I】においてYは NHR 、 OH 、または CO_2R （Rは水素原子または C_1 - 4の低級アルキル基を表す）を表わすが、中でも NHR または CO_2R が望ましい。

【0016】式【I】におけるYが NHR で示される時に好適なRとしては水素原子、メチル基、エチル基、

(n-, i-) プロピル基、(n-, i-, t-) ブチル基が挙げられ、これらの中でも水素原子が望ましい。

【0017】式【I】におけるYが CO_2R で示される時に好適なRとしては水素原子、メチル基、エチル基、(n-, i-) プロピル基、(n-, i-, t-) ブチル基が挙げられ、これらの中でも水素原子またはメチル基が望ましい。

【0018】nは1-8の整数を表すがなかでも2-6の整数が好ましい。

10 【0019】式【I】において、X、X'、及びX'' 及びAとY及びnとの好ましい組み合わせとしては、X、X'、及びX'' 及びAが前述のようにそれぞれ好適例、組み合わせ例として定義される場合に、Yが NH_2 または CO_2R （Rは水素原子またはメチル基を表す）でnが2-6の整数の場合を挙げることができる。

【0020】本発明の新規な二環性複素環誘導体の好適な具体例として以下のような化合物を挙げることができる。なお慣用に従い2-キノリニル基はキノリル基と呼称する。

20 【0021】
化合物番号 化合物名

101	2-	(3-キノリルオキシプロピオナミド) 安息香酸
102	2-	(3-キノリルオキシプロピオナミド) 安息香酸メチル
103	2-	(3-キノリルオキシプロピオナミド) 安息香酸エチル
30 104	2-	(4-キノリルオキシブタナミド) 安息香酸
105	2-	(4-キノリルオキシブタナミド) 安息香酸メチル
106	2-	(4-キノリルチオブタナミド) 安息香酸
107	2-	(4-キノリルチオブタナミド) 安息香酸メチル
108	2-	(5-キノリルチオペンタナミド) 安息香酸
109	2-	(5-キノリルチオペンタナミド) 安息香酸メチル
40 110	2-	(6-キノリルチオヘキサナミド) 安息香酸
111	2-	(6-キノリルチオヘキサナミド) 安息香酸メチル
112	2-	(4-キノリルメチルチオブタナミド) 安息香酸
113	2-	(4-キノリルメチルチオブタナミド) 安息香酸メチル
114	2-	(5-キノリルメチルチオペンタナミド) 安息香酸
50		安息香酸

115 2-(5-キノリルメチルチオペンタナミド)
安息香酸メチル
116 2-(6-キノリルメチルチオヘキサナミド)
安息香酸
117 2-(6-キノリルメチルチオヘキサナミド)
安息香酸メチル
118 (E)-2-(5-キノリル-4-ペンテナミド) 安息香酸
119 (E)-2-(5-キノリル-4-ペンテナミド) 安息香酸メチル
120 (E)-2-(6-キノリル-5-ヘキセナミド) 安息香酸
121 (E)-2-(6-キノリル-5-ヘキセナミド) 安息香酸メチル
122 (E)-2-(7-キノリル-6-ヘプテナミド) 安息香酸
123 (E)-2-(7-キノリル-6-ヘプテナミド) 安息香酸メチル
124 (E)-2-(5-(3-キノリニル)-4-ペンテナミド) 安息香酸
125 (E)-2-(5-(3-キノリニル)-4-ペンテナミド) 安息香酸メチル
126 (E)-2-(6-(3-キノリニル)-5-ヘキセナミド) 安息香酸
127 (E)-2-(6-(3-キノリニル)-5-ヘキセナミド) 安息香酸メチル
128 (E)-2-(7-(3-キノリニル)-6-ヘプテナミド) 安息香酸
129 (E)-2-(7-(3-キノリニル)-6-ヘプテナミド) 安息香酸メチル
130 2-(3-(6-キノリニルオキシ)プロピオナミド) 安息香酸
131 2-(3-(6-キノリニルオキシ)プロピオナミド) 安息香酸メチル
132 2-(4-(6-キノリニルオキシ)ブタナミド) 安息香酸
133 2-(4-(6-キノリニルオキシ)ブタナミド) 安息香酸メチル
134 2-(5-(6-キノリニルオキシ)ペンタナミド) 安息香酸
135 2-(5-(6-キノリニルオキシ)ペンタナミド) 安息香酸メチル
136 2-(6-(6-キノリニルオキシ)ヘキサナミド) 安息香酸
137 2-(6-(6-キノリニルオキシ)ヘキサナミド) 安息香酸メチル
138 2-(5-(6-キノリニルチオ)ペンタナミド) 安息香酸
139 2-(6-キノリルメチルオキシヘキサナミド) 安息香酸

140 N-(2-アミノフェニル)-3-(6-キノリニルオキシ)プロピオナミド
141 N-(2-アミノフェニル)-3-キノリルチオプロピオナミド
142 N-(2-アミノフェニル)-4-(6-キノリニルオキシ)ブタナミド
143 N-(2-アミノフェニル)-4-キノリルチオブタナミド
144 N-(2-アミノフェニル)-5-(6-キノリニルオキシ)ペンタナミド
145 N-(2-アミノフェニル)-5-キノリルチオペンタナミド
146 N-(2-メチルアミノフェニル)-3-キノリルチオプロピオナミド

10

20

30

40

50

本発明はまた、かかる含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩を有効成分とするアレルギー疾患用剤又は免疫疾患用剤に関するが、かかるアレルギー疾患用剤又は免疫疾患用剤のうちでも、IgE抗体産生抑制作用を特徴とするアレルギー疾患用剤又は過剰な抗体産生抑制作用を特徴とする免疫抑制剤を好ましいものとして挙げることができる。

【0022】本発明のIgE抗体産生抑制作用を特徴とするアレルギー疾患用剤とは、アレルギー疾患の予防剤および治療剤を含むものであって、かかるアレルギー疾患としては例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、蕁麻疹、アナフィラキシーショック、接触性過敏症などを挙げることができる。これらの中でも、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎を好ましいものとして挙げることができる。

【0023】また本発明の過剰な抗体産生抑制を特徴とする免疫抑制剤とは、IgE及びIgG抗体産生抑制またはIgG抗体産生抑制、またはDTH反応惹起性T細胞や細胞障害性T細胞の増殖や活性化を阻止する薬剤である。そのような効果が期待できる疾患として例えば、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス(SLE)、強皮症、皮膚筋炎、多発性筋炎、結節性多発性動脈炎、リウマチ熱、自己免疫性溶血性貧血、橋本甲状腺炎、潰瘍性大腸炎、悪性貧血、ブドウ膜炎、天疱瘡、シェーグレン症候群、突発性白血球減少症等の自己免疫疾患、移植拒絶、移植片対宿主疾患、肝炎、腎炎、糖尿病、サルコイドーシス、ライ病、精巣炎、卵巣炎等が挙げられる。

【0024】なお、本発明による前記式[I]で示される含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩は、例えば下記の公知のスキームに従って製造することができる。すなわち複素環骨格を有するカルボン酸をアニリン誘導体と縮合させることで、目的とする

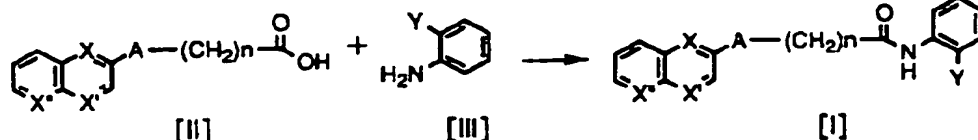
7

8

【I】の化合物を得ることができる。

【0025】

* 【化3】



【0026】なお上記各式中のA, X, X', X'', およびnは前記定義に同じである。出発物質である【II】は、従来公知の方法によって得ることができる。

【0027】縮合法としては、酸ハライドを経由する方法と酸ハライドを経由しない活性化法とに大別され、いずれの手法も基本的には公知である。

【0028】酸ハライドを経由する場合、【II】をDMF等の添加剤の存在下または非存在下で塩化オキザリル、塩化チオニルなどのハロゲン化剤を作用させて【II】の酸ハライドを生成させ、これを塩基の存在下あるいは非存在下に【III】と反応させることで【I】を得ることができる。

【0029】一方、酸ハライドを経由しない活性化法では、混合酸無水物類、カルボジイミド類、イミダゾール化剤、ハロリン酸エステル類、シアノリン酸エステル類などさまざまな活性化剤を用いて【II】を活性化し、これと【III】を反応させることで【I】を得ることができる。

【0030】このようにして得られた【I】においてYがCO₂RでRが低級アルキル基を表わす場合、必要に応じて酸性もしくは塩基性条件下で加水分解を行い、Rが水素原子を表わす化合物に変換することができる。

【0031】このようにして得られた上記式【I】で示される化合物は必要に応じて製薬上許容される塩に変換することができる。その化合物がカルボン酸残基を有する場合は非毒性カチオンとの塩に変換することができる。この種のカチオンとしては、Na, Kのようなアルカリ金属カチオン；Mg, Caのようなアルカリ土類金属カチオン；Al, Znのような金属カチオン；あるいは、アンモニア、トリエチルアミン、エチレンジアミン、ピリジン、リシン、コリン、アルギニン、グアニジン、トリエタノールアミン、N, N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシエチルモルホリン、4-ヒドロキシピペリジン、N-メチルグルカミン、グルコサミン等の有機塩基が挙げられる。なかでもNa, Kのようなアルカリ金属カチオン、リシン、コリン、N, N-ジメチルエタノールアミン、N-メチルグルカミン、グルコサミンを好ましいものとして挙げる事ができる。

【0032】また、上記式【I】で示される化合物はその骨格分子に窒素原子が存在しており通常これらの化合物は塩基性を示す。したがってこれらの化合物は該当する酸付加塩にも変換することができる。そのような酸としては塩酸、硫酸、硝酸などの鉱酸、あるいは、酢酸、

安息香酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの製薬上許容される有機酸が挙げられる。なかでも、塩酸、硫酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸を好ましいものとして挙げる事ができる。

【0033】本発明の含窒素二環性複素環誘導体またはその医薬上許容される塩は、以下に記載するような製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物とすることによって、経口的にあるいは静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内、点眼、吸入などの非経口的に投与することができる。経口投与の剤型としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤などが挙げられる。

【0034】錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤；アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの崩壊剤等を用いて通常の方法により成型することができる。

【0035】丸剤、顆粒剤、散剤も同様に上記の賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。

【0036】液剤、懸濁剤、シロップ剤は例えば、トリカブリン、トリアセチン等のグリセリンエステル類；エタノール等のアルコール類；水；トウモロコシ油、綿実油、ココナツ油、アーモンド油、落花生油、オリーブ油等の植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。

【0037】カプセル剤は顆粒剤、散剤、あるいは液剤などをゼラチンなどのカプセルに充填することによって成型される。

【0038】静脈内、皮下、筋肉内投与の剤型としては、無菌の水性あるいは非水性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水性溶液剤は、例えば生理食塩水などが用いられる。非水性溶液剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、オレイン酸エチル等の注射しうる有機エステルなどが用いられる。これらの製剤には必要に応じて等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤などが添加され、またバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、加熱、照射等の処置を適宜行うことによって無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0039】経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられ、軟膏剤はヒマシ油、オリーブ油などの油脂類；ワセリン等を用いて、クリーム剤は脂肪油；ジエチレングリコール；ソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤等を用いて通常の方法によって成型される。

【0040】直腸投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の座剤が用いられる。

【0041】点眼剤の剤型としては、水性あるいは非水性点眼剤がある。水性点眼剤は溶剤に滅菌精製水、生理食塩水、あるいは適当な水性溶剤を用いるもので、溶剤に滅菌精製水のみを用いた水性点眼液；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の粘着剤を加えた粘性点眼液；界面活性剤や高分子増粘剤等の懸濁剤を加えた水性懸濁点眼液；非イオン性界面活性剤などの可溶化剤を加えた可溶化点眼液等がある。非水性点眼剤は溶剤に注射用非水性溶剤を用いるもので、植物油、流動パラフィン、鉱物油、プロピレングリコール等を用いた非水性点眼液；モノステアリン酸アルミニウムなどの播変膠質を用いて懸濁した非水性懸濁点眼液等がある。これらの製剤には必要に応じて等張化剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、安定剤などが添加することができる。またバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、加熱、照射等の処置を適宜行うことによって無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することもできる。

【0042】また、点眼剤以外で眼に投与する剤型として、ワセリン等を用いて成型した眼軟膏剤；希ヨードチンキ、硫酸亜鉛溶液、塩化メチルロザニリン液等を用いた塗布液剤；有効成分の微粉末を直接投与する散布剤；有効成分を、適当な基剤または素材に配合あるいは含浸させ、これを眼瞼内などに挿入して用いるインサート剤などがある。

【0043】また吸入のためには、有効成分と慣用の製薬賦形剤との溶液または懸濁液が用いられ、例えば吸入用エアゾルスプレーとして使用される。また乾燥粉末状の有効成分を肺と直接接触できるようにする吸入器または他の装置によっても投与することができる。

【0044】有効成分の投与量は投与法により異なってくるが、経口投与では通常1～500mg/日/人程度で、好ましくは10～300mg/日/人であり、静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内、点眼、吸入などの非経口的投与では0.1～100mg/日/人程度で、好ましくは0.3～30mg/日/人でありこのような条件を満足するように製剤するのが好ましい。

【0045】

【実施例】なお、以下に実施例を記載するが本発明はこの実施例のみに限定されるものではない。またNMRに

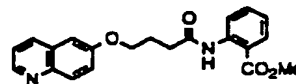
おいてカルボン酸の水素原子は観測されないことがある。

【0046】【実施例1】

2-（4-（6-キノリニルオキシ））ブタナミド）安息香酸メチル（化合物番号133）

【0047】

【化4】



【0048】窒素雰囲気下、4-（6-キノリニルオキシ）酪酸 278 mg (1.2 mmol) を塩化チオニル 5 ml に溶解し、35℃で2時間攪拌した。反応液をエバポレーターで濃縮し、残渣を乾燥塩化メチレン 15 ml に溶解した。窒素雰囲気下この溶液を、アントラニル酸メチル 180 mg (1.3 mmol) とトリエチルアミン 300 mg (3.0 mmol) の乾燥塩化メチレン溶液 (5 ml) に-78℃で滴下して、そのまま4時間さらに室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、題記化合物 130 mg (0.36 mmol) が得られた。

【0049】収率30%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:

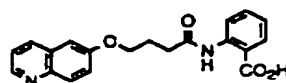
2.32 (2 H, quint, J = 7 Hz), 2.72 (2 H, t, J = 7 Hz), 3.87 (3 H, s), 4.21 (2 H, t, J = 7 Hz), 7.05-7.11 (2 H, m), 7.31-7.38 (2 H, m), 7.55 (1 H, t, J = 7 and 1 Hz), 7.96-8.03 (3 H, m), 8.71-8.77 (2 H, m), 11.17 (1 H, sbr)

【0050】【実施例2】

2-（4-（6-キノリニルオキシ））ブタナミド）安息香酸（化合物番号132）

【0051】

【化5】



【0052】実施例1で得られた化合物を水酸化ナトリウムや水酸化リチウムなどで加水分解することで題記化合物が定量的収率で得られる。

【0053】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:

2.16 (2 H, quint, J = 7 Hz), 2.62 (2 H, t, J = 7 Hz), 4.19 (2 H, t, J = 6 Hz), 7.12 (1 H, t-like, J = 8 Hz), 7.36-7.41 (2 H, m), 7.45 (1 H, dd, J = 8 and 4 Hz), 7.55 (1 H, t-like, J = 8 Hz), 7.89 (1 H, d, J = 10 Hz), 7.97 (1 H, dd, J = 8 and 2 Hz), 8.22 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.50 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.72 (1 H, dd, J = 4 and 2 Hz), 11.5 (1 H, s, br)

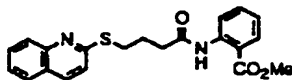
以下、実施例 1 および 2 と同様にして以下の化合物が合成された。

【0054】 [実施例 3]

2- (4-キノリルチオブタナミド) 安息香酸メチル
(化合物番号107)

【0055】

【化6】



【0056】 収率 61%

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

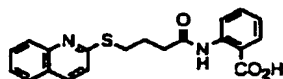
2.27 (2 H, quint, J = 7 Hz), 2.67 (2 H, t, J = 7 Hz), 3.48 (2 H, t, J = 6 Hz), 3.85 (3 H, s), 7.06 (1 H, td, J = 7 and 1 Hz), 7.21 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.39 (1 H, t-like, J = 8 Hz), 7.51-7.59 (2 H, m), 7.68 (1 H, d-like, J = 8 Hz), 7.83-7.88 (2 H, m), 7.98 (1 H, dd, J = 8 and 2 Hz), 8.74 (1 H, d, J = 8 Hz), 11.06 (1 H, s br)

【0057】 [実施例 4]

2- (4-キノリルチオブタナミド) 安息香酸 (化合物番号106)

【0058】

【化7】



【0059】 収率 55%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

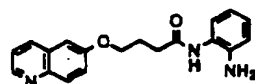
2.08 (2 H, quint, J = 7 Hz), 2.55 (2 H, t, J = 7 Hz), 3.37 (2 H, t, J = 7 Hz), 7.02 (1 H, t, J = 7 Hz), 7.38 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.40-7.45 (1 H, m), 7.49 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.65 (1 H, td, J = 7 and 1 Hz), 7.81 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.88 (1 H, d, J = 7 Hz), 7.98 (1 H, dd, J = 8 and 2 Hz), 8.15 (1 H, d, J = 9 Hz), 8.50 (1 H, d, J = 8 Hz), 12.9 (1 H, s br)

【0060】 [実施例 5]

N- (2-アミノフェニル) -4- (6-キノリニルオキシ) ブタナミド (化合物番号142)

【0061】

【化8】



【0062】 収率 31%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

2.13 (2 H, quint, J = 7 Hz), 2.57 (2 H, t, J = 7 Hz), 4.18 (2 H, t, J = 7 Hz), 6.54 (1 H, td, J = 8 and 1 Hz), 6.71 (1 H, dd, J = 1 and 8 Hz), 6.89

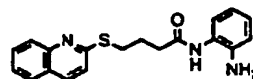
(1 H, t-like, J = 8 Hz), 7.17 (1 H, dd, J = 8 and 1 Hz), 7.39-7.50 (3 H, m), 7.92 (1 H, d, J = 9 Hz), 8.24 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.73 (1 H, dd, J = 4 and 2 Hz), 9.17 (1 H, s br)

【0063】 [実施例 6]

N- (2-アミノフェニル) -4-キノリルチオブタナミド (化合物番号143)

【0064】

【化9】



【0065】 収率 43%

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

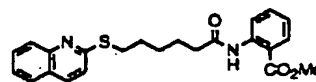
2.05 (2 H, quint, J = 7 Hz), 2.53 (2 H, t, J = 7 Hz), 3.37 (2 H, t, J = 7 Hz), 4.85 (2 H, br s), 6.53 (1 H, td, J = 7 and 1 Hz), 6.71 (1 H, dd, J = 8 and 1 Hz), 6.89 (1 H, t-like, J = 8 Hz), 7.16 (1 H, dd, J = 8 and 1 Hz), 7.38 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.49 (1 H, t-like, J = 8 Hz), 7.70 (1 H, td, J = 8 and 1 Hz), 7.88 (2 H, t, J = 8 Hz), 8.16 (1 H, d, J = 9 Hz), 9.15 (1 H, s br)

【0066】 [実施例 7]

2- (6-キノリルチオヘキサナミド) 安息香酸メチル (化合物番号111)

【0067】

【化10】



【0068】 収率 60%

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

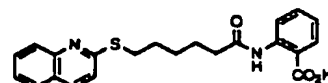
1.53-1.66 (2 H, m), 1.80-1.91 (4 H, m), 2.48 (2 H, t, J = 7 Hz), 3.36 (2 H, t, J = 7 Hz), 3.90 (3 H, s), 7.07 (1 H, t, J = 8 Hz), 7.19 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.40 (1 H, t, J = 8 Hz), 7.54 (1 H, t-like, J = 8 Hz), 7.61 (1 H, t-like, J = 8 Hz), 7.70 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.86 (1 H, d, J = 9 Hz), 7.91 (1 H, d, J = 9 Hz), 8.02 (1 H, dd, J = 8 and 2 Hz), 8.74 (1 H, d, J = 8 Hz), 11.07 (1 H, br s)

【0069】 [実施例 8]

2- (6-キノリルチオヘキサナミド) 安息香酸 (化合物番号110)

【0070】

【化11】



【0071】 収率 55%

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

13

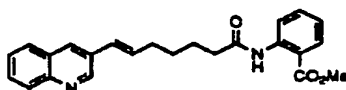
1.61 (2 H, quint, $J = 7$ Hz), 1.80-1.91 (4 H, m),
2.49 (2 H, t, $J = 7$ Hz), 3.35 (2 H, t, $J = 7$ Hz),
7.10 (1 H, t, $J = 8$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J = 9$ Hz),
7.41 (1 H, t-like, $J = 8$ Hz), 7.57 (1 H, d, $J =$
9 Hz), 7.63 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 7.70 (1 H, d, $J =$
8 Hz), 7.87 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 7.94 (1 H, d, $J =$
9 Hz), 8.09 (1 H, d, $J = 8$ Hz), 8.72 (1 H, d, $J =$
9 Hz), 10.94 (1 H, s)

【0072】【実施例9】

(E)-2-(7-(3-キノリニル)-6-ヘプテナミド)安息香酸メチル (化合物番号129)

【0073】

【化12】



【0074】収率72%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

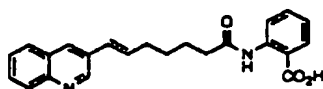
1.65 (2 H, quint, $J = 7$ Hz), 1.87 (2 H, quint, $J =$
7 Hz), 2.36 (2 H, q, $J = 7$ Hz), 2.51 (2 H, t, $J =$
7 Hz), 3.90 (3 H, s), 6.41-6.59 (2 H, m), 7.07
(1 H, t-like, $J = 7$ Hz), 7.48-7.67 (3 H, m), 7.76
(1 H, d, $J = 7$ Hz), 7.98-8.07 (3 H, m), 8.75 (1
H, d, $J = 9$ Hz), 8.96 (1 H, d, $J = 2$ Hz), 11.1
(1 H, s, br)

【0075】【実施例10】

(E)-2-(7-(3-キノリニル)-6-ヘプテナミド)安息香酸 (化合物番号128)

【0076】

【化13】



【0077】収率53%

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

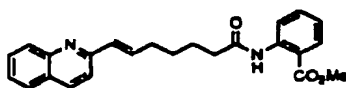
1.58 (2 H, quint, $J = 7$ Hz), 1.72 (2 H, quint, $J =$
7 Hz), 2.28-2.32 (2 H, m br), 2.45 (2 H, t, $J =$
7 Hz), 6.62 (2 H, m), 7.12 (1 H, t, $J = 7$ Hz), 7.
52-7.59 (2 H, m), 7.68 (1 H, dt, $J = 2$ and 7 Hz),
7.91 (1 H, d, $J = 7$ Hz), 7.95-8.00 (2 H, m), 8.
25 (1 H, d, $J = 8$ Hz), 8.52 (1 H, d, $J = 8$ Hz), 9.
01 (1 H, d, $J = 2$ Hz), 11.36 (1 H, s br)

【0078】【実施例11】

(E)-2-(7-キノリル-6-ヘプテナミド)安息香酸メチル (化合物番号123)

【0079】

【化14】



14

【0080】収率69%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

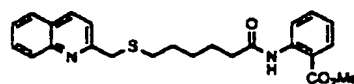
1.67 (2 H, quint, $J = 7$ Hz), 1.87 (2 H, quint, $J =$
7 Hz), 2.40 (2 H, q, $J = 7$ Hz), 2.50 (2 H, t, $J =$
7 Hz), 3.90 (3 H, s), 6.70-6.89 (2 H, m), 7.06
(1 H, t-like, $J = 7$ Hz), 7.43-7.69 (4 H, m), 7.75
(1 H, d, $J = 8$ Hz), 8.00-8.07 (3 H, m), 8.74 (1 H,
d, $J = 9$ Hz), 11.1 (1 H, s br)

【0081】【実施例12】

2-(6-キノリルメチルチオヘキサナミド)安息香酸メチル (化合物番号117)

【0082】

【化15】



【0083】収率72%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

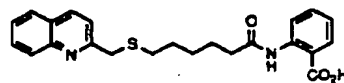
1.40-1.48 (2 H, m), 1.57-1.76 (4 H, m), 2.39
(2 H, t, $J = 8$ Hz), 2.50 (2 H, t, $J = 7$ Hz), 3.92
(3 H, s), 4.00 (2 H, s), 7.06 (1 H, t-like, $J = 8$
Hz), 7.46-7.57 (4 H, m), 7.68 (1 H, m), 7.78 (1
H, d, $J = 9$ Hz), 8.00-8.05 (2 H, m), 8.12 (1 H,
d, $J = 8$ Hz), 11.2 (1 H, s br)

【0084】【実施例13】

2-(6-キノリルメチルチオヘキサナミド)安息香酸 (化合物番号116)

【0085】

【化16】



【0086】収率61%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.40-1.52 (2 H, m), 1.62-1.79 (4 H, m), 2.43
(2 H, t, $J = 7$ Hz), 2.57 (2 H, t, $J = 7$ Hz), 4.26
(2 H, s), 7.5-7.9 (6 H, m), 8.18 (1 H, dd, $J = 8$ a
nd 2 Hz), 8.29 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 8.30 (1 H, d,
 $J = 9$ Hz), 8.57 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 11.1 (1 H, s
br)

【0087】【実施例14】健康人のヒト末梢血から、密度勾配遠心によりリンパ球を分離し、刺激剤であるIL-4 (2000 $\mu\text{g/ml}$)、抗CD40抗体 (2mg/ml)、およびIL-10 (100 $\mu\text{g/ml}$)、の存在下で、二週間培養後その上清のIgEおよびIgG量をサンドイッチELISA法で測定した。結果を表1に示した。化合物番号110共存下でIgEの選択的な産生抑制が認められた。

【0088】

【表1】

15

16

条件	IgE (ng/ml)	IgG(μ g/ml)
化合物非共存	108.8	24.4
化合物110 (3 μ M)共存	14.8	20.4

【0089】【実施例15】実施例14と同様に実験を実施し、その結果を表2に示した。化合物番号142の化合物にIgE選択的抗体産生抑制作用を、また化合物番号

*号106の化合物に抗体産生抑制作用を認めた。

【0090】

【表2】

条件	IgE(ng/ml)	IgG(μ g/ml)
化合物非共存	10.5	5.30
化合物142 (3 μ M)共存	6.00	5.51
化合物106 (3 μ M)共存	3.00	1.42

【0091】【実施例16】1錠が次の組成からなる錠剤を製造した。

【0092】

化合物番号106	50mg
乳糖	230mg
ジャガがいもデンプン	80mg
ポリビニルピロリドン	11mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

20

計376mg

上記化合物番号106化合物、乳糖およびジャガイモデ

※ンブンを混合し、これをポリビニルピロリドンの20%エタノール溶液で均等に湿潤させ、20mmメッシュのふるいを通し、45度で乾燥させ、かつ再び15mmメッシュを通した。こうして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和して錠剤に圧縮した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

C07D 215/20

215/36

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

(72)発明者 原田 俊明

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
株式会社東京研究センター内

(72)発明者 大森 斉

岡山県岡山市津島中3丁目1番1号 岡山
大学工学部内